

RISULTATI CLINICI DELLE TERAPIE CONVETTIVE SECONDO L'EBM

Simeone Andrulli¹, Maria Carla Bigi¹, Francesco Logias², Antonio Granata³, Giovanna Sau⁴, Costantino Bartoli⁵

¹ Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "A. Manzoni", Lecco

² Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Camillo, Sorgono

³ Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni di Dio, Agrigento

⁴ Divisione di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari

⁵ Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo

Clinical results of convective therapies

Convective therapies can be a good additional option in extracorporeal renal replacement therapy, but so far the clinical evidence in their favor is rather scarce. In this review the results of the most important studies are discussed, grouped by main outcomes: intradialytic cardiovascular stability, beta2-microglobulin, mortality, calcium-phosphorus metabolism, and possible effect on anemia.

In general, the use of convective therapies for reimbursement reasons but without any clear clinical benefit is not justified. The fractional division of convective therapies into various subtypes and the use of different levels of convection among centers make their widespread clinical implementation unlikely in the near future.

No firm conclusions can be drawn right now and more controlled clinical trials on convective therapies will be needed to clarify their role in renal replacement therapy.

Conflict of interest: None

Financial support: None.

KEY WORDS:

Anaemia,
Beta2-
microglobulin,
Hemodiafiltration,
Hemofiltration,
Phosphoremia,
Intra-dialytic
hypotension,
Mortality,
Convective
therapies

PAROLE CHIAVE:

Anemia,
Beta2
microglobulina,
Emodiafiltrazione,
Emofiltrazione,
Fosforemia,
Ipotensione
intradialitica,
Mortalità,
Terapie convettive

Indirizzo degli Autori:

Dr. Simeone Andrulli
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Ospedale Alessandro Manzoni
Via dell'Eremo 9
23900 Lecco
e-mail: s.andrulli@ospedale.lecco.it

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni e soprattutto in Europa le terapie convettive hanno suscitato un certo interesse, scientifico e clinico. I motivi di questo sono dovuti da una parte all'attuale disponibilità di reinfusato *on-line* di ottima qualità e a basso costo e dall'altra all'ampio margine di miglioramento clinico ancora possibile dei pazienti uremici trattati con terapia emodialitica *standard*. In effetti, anche se l'importanza della dialisi come terapia salvavita è fuori discussione e nonostante gli enormi progressi tecnologici già realizzati, l'emodialisi *standard* presenta ancora grossi limiti, visto che la morbilità e la mortalità dei pazienti in trattamento emodialitico cronico sono ancora estremamente elevate. Se si considerano, infatti, i rischi di morte dei

pazienti emodializzati rispetto ai pazienti trapiantati renali (1), si vede come il loro rischio di morte dopo il 1° anno sia di gran lunga maggiore (circa triplo) anche riferito ai soli pazienti in dialisi in lista d'attesa per trapianto renale da cadavere, che rappresentano già una coorte di pazienti con aspettative di vita migliori rispetto a quella di tutti i pazienti in dialisi. Questo indica che non possiamo ritenerci soddisfatti dei risultati di sopravvivenza raggiunti nei pazienti in terapia emodialitica *standard*, anche se non deve essere trascurato l'effetto determinato dal venir meno di qualsiasi selezione nell'ammissione a questo trattamento, con conseguente avvio all'emodialisi di pazienti di età sempre più avanzata e affetti da gravi comorbidità, generalmente assenti nei pazienti trapiantati renali. Tuttavia, i miglioramenti clinici auspicati nei pazienti

uremici non si limitano a una migliore sopravvivenza, ma si estendono ad altri aspetti della terapia sostitutiva, riportati in sintesi nella Tabella I. Passeremo quindi in rassegna critica gli studi principali relativi a questi diversi *outcome* clinici. Nella lettura di questa revisione si tenga sempre a mente che, per lo studio della relazione causale, gli studi osservazionali vanno sempre considerati con molta cautela per la frequente presenza di *bias* a volte anche occulti mentre possono essere molto utili per conoscere l'esperienza complessiva di una determinata coorte di pazienti.

STABILITÀ CARDIOVASCOLARE INTRADIALITICA

Nell'era pionieristica delle terapie convettive era l'*outcome* più atteso. L'emofiltrazione convenzionale con le sacche in post-diluizione era stata effettuata proprio con l'obiettivo di migliorare la stabilità cardiovascolare intradialitica di pazienti prone all'ipotensione (2). Tuttavia, prevenire l'ipotensione intradialitica è molto importante non solo per la sua frequenza, ma anche per erogare la dose dialitica prescritta, per raggiungere il peso secco e per evitare quindi l'ipertensione arteriosa conseguente al sovraccarico di liquidi (3) e si associa anche a una ridotta mortalità (4).

Uno studio prospettico randomizzato di Lin et al. (5) ha trovato che l'HDF *on-line* è caratterizzata da una migliore stabilità emodinamica. In questo studio, 111 pazienti erano randomizzati in quattro gruppi, trattati con HDF *on-line* o emodialisi *high-flux* con diversa frequenza: emodialisi *high-flux* tre volte a settimana (gruppo 1), HDF una volta ed emodialisi *high-flux* due volte a settimana (gruppo 2), HDF due volte e HD *high-flux* una volta a settimana (gruppo 3) e HDF tre volte a settimana (gruppo 4). La frequenza di episodi di ipotensione sintomatica era minore quando era maggiore la frequenza di HDF *on-line*. Non è consigliabile imitare il disegno sperimentale di questo studio dato che comporta non poche difficoltà interpretative. Questo disegno sperimentale si associa infatti a una difficile interpretazione *unbiased* dei risultati per un verosimile e ripetuto *carry-over* durante tutto lo studio. È comunque interessante notare che, nei pazienti trat-

tati più frequentemente con HDF *on-line*, si osservava una più elevata natremia predialitica; ciò suggerisce che una ridotta rimozione sodica durante l'HDF fosse, almeno in parte, responsabile della migliore stabilità cardiovascolare.

In accordo con l'osservazione originale di Maggiore Q. (6) e con il suo successivo studio multicentrico (7), un'ipotesi alternativa per spiegare la migliore stabilità cardiovascolare durante l'HDF *on-line* è stata suggerita da Donauer J. et al. (8). Questo Autore trovava che, nonostante l'impostazione di un'identica temperatura del dialisato e del liquido di reinfusione, il sangue restituito al paziente fosse più freddo durante HDF *on-line* che durante emodialisi. L'impiego in emodialisi di un dialisato più freddo, per conseguire lo stesso bilancio termico, portava a una ridotta incidenza di ipotensioni sintomatiche, simile a quella osservata durante l'HDF.

In uno studio in acuto, Karamperis N. et al. (9), con i dati ottenuti da dodici pazienti concludono per la mancanza di un vantaggio emodinamico dell'emofiltrazione in pre-diluizione rispetto all'emodialisi *low-flux*. Lo studio è *cross-over* e randomizzato, basato sui dati ottenuti da una singola seduta dopo un intervallo lungo, e prende in considerazione molteplici variabili misurate ripetutamente durante la sessione di dialisi, come la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la gettata cardiaca misurata con il metodo diluizionale adottato dal *transonic* (10) e le resistenze vascolari periferiche (ottenuta dal rapporto tra la pressione arteriosa media e la gettata cardiaca). La dialisi era effettuata in condizioni "isotermiche", regolando la temperatura del dialisato/infusato in modo da mantenere costante la temperatura del "core" del paziente stimata dalla temperatura del sangue della linea arteriosa. Oltre alla piccola dimensione campionaria, lo studio soffre per una scelta degli sperimentatori poco comprensibile, ossia quella di escludere dallo studio i pazienti prone all'ipotensione. Quindi i risultati di questo studio non sono validi per questo tipo di pazienti, che poi sono i pazienti che ci interessano di più. Occorre infatti tenere conto che i meccanismi emodinamici omeostatici messi in atto durante la dialisi dai pazienti prone e non prone all'ipotensione possono essere verosimilmente diversi.

Anche Vaslaki L. et al. (11), in uno studio multicentrico ungherese *cross-over* su 70 pazienti emodializzati studiati ciascuno per due periodi di 24 settimane, non trovano vantaggi in termini di eventi negativi intradialitici con l'HDF *on-line* rispetto all'HD *low-flux*. Il 15% delle sedute risultava caratterizzato da un evento clinico indesiderato (ipotensione sintomatica, crampi, nausea, cefalea) senza differenze significative tra i due trattamenti. Tuttavia i pazienti non erano stati selezionati per la frequenza pre-studio di questa caratteristica ma soprattutto la definizione di ipotensione intradialitica sin-

TABELLA I - OUTCOME CONSIDERATI NEGLI STUDI SULLE TERAPIE CONVETTIVE

- | | |
|----|--|
| 1. | Stabilità cardiovascolare intradialitica |
| 2. | Beta2 microglobulina |
| 3. | Mortalità |
| 4. | Fosforemia |
| 5. | Crasi ematica |

tomatica non era stata definita a priori nel protocollo ma decisa di volta in volta dall'infermiera di turno. Un altro aspetto molto critico è che la frequenza del fenomeno presentava chiare differenze tra le due sequenze HD→HDF e HDF→HD, senza alcuna analisi adeguata che tenesse conto di un possibile effetto *carry-over* (vedi la Tab. II del lavoro originale).

Il lavoro di Beerenhout C. et al. (12), basato sui dati di 27 pazienti studiati per un anno, conclude per un'assenza di un effetto benefico della *pre-dilution on-line* HF verso la *low-flux* HD sul controllo dell'ipertrofia del ventricolo sn e sul controllo della pressione arteriosa valutata su un periodo interdialitico delle 48 ore e in base all'entità della terapia anti-ipertensiva. Lo studio è tuttavia gravato da una serie di punti deboli, come una dimensione piccola del campione, un elevato *drop-out* (33% in un anno), una selezione in positivo dei pazienti (pazienti clinicamente stabili, non cardiopatici e non prone all'ipotensione intradialitica). Anche l'analisi dei risultati si presenta difficoltosa dato che non si capisce a quali e quanti pazienti si riferiscono i dati di *follow-up* esposti nelle Tabelle II-V del lavoro originale.

Passando poi a un *follow-up* più lungo di 2 anni, anche Wizemann V. et al. (13) non trovano una diversa incidenza di ipotensione intradialitica tra i pazienti in dialisi *low-flux* e i pazienti assegnati alla terapia sperimentale, rappresentata dall'HDF *on-line* con l'infusione del reinfusato realizzata tra due emodiafiltri. Questo studio è molto interessante nonostante sia stato pubblicato solo come Supplemento. I 44 pazienti inclusi in questo studio erano stati randomizzati senza essere stati selezionati in base a criteri o comorbidità particolari. Il trattamento sperimentale era costituito da 2 emofiltro F80-S in serie con la reinfusione di 60 L/sessione e la riduzione del flusso del dialisato a 100-200 mL/min per ottenere la stessa dose di dialisi per le piccole molecole (Kt/V) del gruppo di controllo in HD *low-flux*. Ha preso in considerazione vari aspetti clinici (come la pressione arteriosa e la frequenza di ipotensione intradialitica sintomatica) e laboratoristici in linea con l'idea degli Autori di valutare la metodica sperimentale un po' a tutto campo. Mentre non trovava differenze sul piano cardiovascolare, i livelli di PCR e di beta2 microglobulina si riducevano significativamente in HDF *on-line* rispetto all'HD *low-flux*.

Ma è stato solo con gli studi collaborativi italiani, prima effettuati solo in Sardegna (14, 15) e poi estesi a tutto il territorio nazionale (16) che l'incidenza dell'ipotensione intradialitica sintomatica è stata saggiata specificamente per vedere se poteva essere ridotta con una terapia convettiva pura (14-16) e/o mista (16) rispetto a un controllo rappresen-

tato da una terapia dialitica diffusiva, come l'HD *high-flux* negli studi sardi (14, 15) o l'HD *low-flux* nello studio multicentrico italiano (16). Le membrane dialitiche in *polyamide*, il dialisato ultrapuro con la stessa composizione elettrolitica e *monitor* di dialisi dello stesso tipo erano usati negli studi *cross-over* sardi basati su piccoli campioni che concludevano per un effetto benefico dell'HF in pre-diluizione nei confronti dell'HD *high-flux* sulla frequenza di sedute sintomatiche per ipotensione intradialitica. Lo studio multicentrico italiano prospettico randomizzato controllato ha confermato questo dato con un disegno sperimentale più robusto con 3 fasi (*run in* di 2 mesi, fase di adattamento di 3 mesi, successiva fase sperimentale di 21 mesi) e 3 gruppi paralleli (HF in pre-diluizione, HDF in pre-diluizione e HD), arruolando un maggior numero di pazienti (146) studiati per un lungo periodo mediano di 1.5 anni e saggiando contemporaneamente l'effetto benefico dell'HF (convezione pura) e dell'HDF (tecnica mista, convettiva e diffusiva) vs HD. In questo studio, la frequenza delle sedute sintomatiche per ipotensione si riduceva significativamente in ambo le metodiche sperimentali, del 18% in HF (P 0.011) e del 51% in HDF (P<0.001) contro un lieve aumento del 10% in HD. L'effetto positivo più marcato in HDF era smorzato dal riscontro di un aumento medio della pressione arteriosa sistolica predialitica di 4.2 mmHg. Basandosi su un'enorme mole di dati derivati da 28950 sessioni e con l'ausilio della regressione logistica multipla, nei pazienti assegnati a *random* a una delle due metodiche convettive (HF e HDF *on-line* in pre-diluizione) rispetto ai pazienti assegnati al gruppo di controllo (HD), l'effetto benefico sull'incidenza dell'ipotensione sintomatica intradialitica restava anche al netto di altri importanti predittori di ipotensione, sia legati alle comorbidità dei pazienti (diabete, età, cardiopatia ischemica, arteriopatia cronica obliterante, precedente TIA) che a un importante fattore dialitico come l'ultrafiltrazione oraria.

EFFETTO SUI LIVELLI DI BETA2 MICROGLOBULINA

Riguardo al benefico effetto dei trattamenti convettivi sulla riduzione dei livelli predialitici di beta2 microglobulina c'è un maggior consenso e le evidenze sono più omogenee e convergenti. Storicamente, la tossicità della beta2 microglobulina era principalmente legata al rischio di sviluppo di amiloidosi e/od osteoartropatia nei pazienti in dialisi da molti anni con membrane cellulose. È noto che le membrane cellulose non permettono di rimuovere la beta2 microglobulina e, insieme all'uso di un dialisato convenzionale non ultrapuro, possono favorire il suo progressivo accumulo fa-

vorendo le patologie associate come l'amiloidosi e/o l'osteopatia (17). Successivamente, i livelli predialitici di beta2 microglobulina sono diventati anche un marker di rischio di mortalità. Per esempio, i dati di analisi secondaria dell'HEMO study (18) suggeriscono un aumento del rischio di morte dell'11% per ogni 10 mg/L di aumento dei livelli di beta2 microglobulina. Tuttavia manca a oggi la dimostrazione sperimentale di questo effetto che quindi per ora è solo un dato associativo e anche poco persuasivo se si guarda la Figura 4 del lavoro originale: le due curve dei livelli di beta2 microglobulina nei due trattamenti (HD *low* e *high-flux*) sono infatti ben separate già dall'inizio dello studio, quindi più che un effetto del trattamento si tratta di una differenza già presente prima dello studio, come se si trattasse di gruppi non bilanciati per i livelli di beta2 microglobulina.

La convezione modesta e non controllata tipica dell'emodialisi *high-flux* ha dimostrato da tempo la sua efficacia nella riduzione dei livelli della beta2 microglobulina (19). Le membrane sintetiche ad alta porosità hanno dimostrato anche una variabile capacità assorbitiva della beta2 microglobulina (20) stimata indirettamente dalla differenza tra la quota apparentemente rimossa dall'extracellulare e la quota recuperata nel dialisato. In aggiunta, in HDF *on-line*, grazie a una convezione più spinta e controllata, si possono ottenere maggiori riduzioni dei livelli predialitici di beta2 microglobulina anche del 30-40% (13, 21). L'entità della differenza notata con la terapia convettiva dipende anche dal tipo di trattamento usato come controllo e dai livelli predialitici basali di beta2 microglobulina, che sono correlati all'anzianità e alla storia dialitica del paziente e quindi all'entità della funzione renale residua (18, 22). In quest'ultimo studio (22) si vede come l'effetto benefico del *flux* sui livelli predialitici di beta2 microglobulina sia maggiore nei pazienti anurici perché partono da livelli maggiori di beta2. Se il gruppo di controllo è costituito dall'emodialisi *high-flux*, come nello studio di Ward (23), o da una membrana *biocompatibile low-flux*, come nello studio di Santoro et al. (24) si potrà osservare un'apparente minore riduzione dei livelli predialitici di beta2 microglobulina con la terapia convettiva sperimentale. In particolare, Ward et al. (23) hanno condotto uno studio prospettico in 44 pazienti randomizzati a HDF *on-line* o emodialisi *high-flux*. Nonostante una maggiore riduzione delle concentrazioni plasmatiche di beta2 microglobulina fra inizio e fine trattamento nel gruppo trattato con HDF, si osservavano riduzioni sovrapponibili nei due gruppi dei livelli plasmatici predialitici durante i dodici mesi dello studio suggerendo che i livelli plasmatici di inizio e fine trattamento non consentono una stima adeguata della reale rimozione.

MORTALITÀ

I risultati dell'HEMO study (25), un importante studio multicentrico randomizzato controllato volto a verificare i vantaggi di una maggiore dose di dialisi per le piccole molecole e/o di un maggior flusso rispetto al gruppo di controllo (emodialisi con membrana *low-flux* e/o dose usuale di dialisi per le piccole molecole), hanno dimostrato che una maggiore dose di dialisi per le piccole molecole (Kt/V) determina una riduzione statisticamente non significativa del rischio relativo di mortalità del 4% e che l'emodialisi *high-flux* determina una riduzione statisticamente non significativa della mortalità dell'8%. Numerose critiche sono state sollevate riguardo al disegno sperimentale di questo studio. Fra queste l'arruolamento di pazienti prevalenti piuttosto che incidenti, il riutilizzo dei filtri che già presentavano un basso coefficiente di ultrafiltrazione e l'impiego frequente di membrane *high-flux* nella fase prestudio. Nonostante le riserve relative al suo disegno sperimentale, questo studio resta una pietra miliare nella ricerca di una terapia emodialitica migliore. Ha suggerito inoltre che l'emodialisi *high-flux* può avere un effetto benefico sulla mortalità nei pazienti in dialisi da maggior tempo: i pazienti con più di 3.7 anni di dialisi presentano una riduzione del rischio di morte del 32% (RR 0.68, P 0.001)(26).

Successivamente in Europa è stato effettuato lo studio MPO (27) il cui obiettivo principale, analogamente a quello di un braccio dell'HEMO study, era confrontare il tasso di mortalità nei pazienti uremici trattati con emodialisi *high-flux* nei confronti dell'emodialisi *low-flux*. Riguardo ai primi due aspetti criticati nell'HEMO study, lo studio MPO ha arruolato solo pazienti incidenti così da evitare ogni effetto di *carry-over* del trattamento precedente su quello in studio; inoltre, il riutilizzo dei filtri non era consentito. Lo studio MPO è stato inoltre disegnato per includere una popolazione clinicamente più compromessa, che potrebbe maggiormente beneficiare del trattamento con l'emodialisi *high-flux*, ovvero pazienti con bassi livelli di albuminemia, intesi come marker di comorbidità. I suoi risultati dimostrano per i pazienti ipoalbuminemici in emodialisi *high-flux* un beneficio sulla sopravvivenza con una riduzione significativa del rischio relativo di mortalità. Il beneficio si osserva anche nei pazienti affetti da diabete mellito (questo tuttavia come risultato di un'analisi secondaria).

Questi due importanti studi avevano suggerito il possibile beneficio sulla mortalità di una convezione maggiore. Questa ipotesi è stata quindi valorizzata e saggiata con un *trial* multicentrico prospettico randomizzato controllato, il Dutch study CONTRAST (28). I primi risultati sono stati presentati al Congresso ERA EDTA di Praga nel Giugno 2011 (29). In questo studio

714 pazienti incidenti e prevalenti, bi e trisettimanali, sono stati randomizzati a HD *low-flux* (356 pazienti) o a HDF *on-line* in post-reinfusione (358 pazienti) e seguiti in media per 3 anni. L'*outcome* principale dello studio era la mortalità globale. Lo studio si è concluso negativamente, ossia l'HDF *on-line* in post non consente di ridurre la mortalità globale rispetto all'HD *low-flux* in quanto il rischio relativo in HDF anche se va nella direzione attesa (RR 0.95) non è statisticamente significativo dato che il suo intervallo di confidenza *attraversa* il valore di 1 (intervallo di confidenza del 95% di 0.75-1.20). L'analisi per sottogruppi ha suggerito una mancanza di beneficio anche in pazienti a rischio maggiore come i pazienti diabetici o con albumina inferiore a 4 g/dL, come suggerito dallo studio MPO (27) o in pazienti con anzianità dialitica maggiore, come suggerito dall'HEMO *study* (26). Anche lo studio CONTRAST, come precedenti studi osservazionali (30), suggerisce un beneficio sulla mortalità di una convezione spinta: distinguendo i pazienti in HDF in tertili in base al grado di convezione raggiunto, quelli del tertile superiore con un volume convettivo >20.3 L/seduta presentano una mortalità ridotta del 42% (RR di 0.58, intervallo di confidenza del 95% di 0.38-0.90) rispetto ai pazienti randomizzati a emodialisi *low-flux*.

Nonostante il notevole e rispettoso sforzo compiuto, sono molti gli interrogativi lasciati aperti da questo studio: la potenza dello studio stimata *a priori* è bassa, solo dell'80% (ossia ammettendo una differenza reale di morte tra i due trattamenti, i ricercatori hanno accettato una probabilità del 20% di non vederla); questa bassa potenza *a priori* si associa a una stima poco verosimile come quella di una riduzione del rischio di morte del 20%: la differenza osservata solo del 5% ha ridotto enormemente la potenza *a posteriori* dello studio facendo esplodere la numerosità campionaria che sarebbe stata necessaria per concludere per uno studio positivo. La potenza dello studio *a posteriori* è stata ulteriormente ridotta dal breve *follow-up* dei pazienti che è stato "medianamente" inferiore ai 3 anni e come apparentemente raggiunto in base al *follow-up* "medio" di 3 anni: è noto infatti che i dati di *follow-up* in uno studio a durata non fissa si distribuiscono in modo esponenziale e asimmetrico con molti pazienti a *follow-up* breve e pochi pazienti a *follow-up* lungo. Inoltre, il rischio differenziale di morte tra i due trattamenti è stato diverso nel tempo, più favorevole all'HDF *on-line* solo nella prima fase e senza una ragione apparente. Anche l'osservazione di una mortalità inferiore nei pazienti con elevati livelli di volume convettivo, al pari dello studio osservazionale che l'ha ispirato (30), va presa con molta cautela e spirito critico dato che può trattarsi di un confondente associato a fattori ignoti non misurati: ossia i pazienti prognosticamen-

te migliori con minori comorbidità hanno fatto l'HDF *on-line* al massimo livello consentito confondendo lo studio della relazione tra il livello di convezione e la mortalità. Solo variando sperimentalmente il grado di convezione (ossia randomizzando) si potrà *dimostrare* la sua efficacia sulla mortalità. L'ultimo punto debole dello studio è quello già verificatosi nell'HEMO *study*, ossia quello di aver arruolato un coacervo tipologico di pazienti, incidenti e prevalenti, bi e trisettimanali, quindi con una diversa funzione renale residua.

Un altro recente studio prospettico randomizzato controllato multicentrico è quello turco che confronta l'HDF *on-line* in post-diluizione vs l'HD *ad alto flusso* (31); 782 pazienti emodializzati sono stati arruolati e randomizzati con rapporto 1:1 ai due gruppi. Il *follow-up* previsto era di due anni. L'*outcome* primario era la morte da qualsiasi causa o l'evento cardiovascolare non fatale e, anche in questo caso, l'*outcome* primario non si distribuisce diversamente nei due gruppi di trattamento. Tuttavia, l'HDF *on-line* in post-reinfusione con un volume infusivo superiore a 17.4 L/seduta si associa a una riduzione del 46% del rischio di mortalità globale (RR 0.54, P=0.02) e a una riduzione del 71% del rischio di mortalità cardiovascolare (RR 0.29, P=0.003) rispetto all'emodialisi.

Per contro uno studio randomizzato multicentrico italiano suggerisce la possibilità di una migliore sopravvivenza dei pazienti assegnati all'HF *on-line* in pre-diluizione rispetto all'HD *low-flux* (24) indipendentemente dai livelli di Kt/V. Alcuni limiti dello studio suggeriscono tuttavia una certa cautela: è uno studio di piccole dimensioni, il *drop-out rate* nel gruppo HF è stato maggiore, la procedura di randomizzazione seguita non è molto chiara e può aver agito anche a sfavore del gruppo sperimentale costituito da pazienti più anziani, più frequentemente diabetici e cardiopatici, e il calcolo della dimensione del campione è stato fatto stimando una potenza dello studio solo del 60% (un valore inconsueto) e senza un prevedibile pur minimo *drop-out rate*, che avrebbe richiesto un campione più numeroso.

EFFETTO SULLA FOSFOREMIA

In un importante studio osservazionale, l'iperfosforemia è stata associata a un aumentato rischio di mortalità nei pazienti in dialisi (32), verosimilmente attraverso lo sviluppo delle calcificazioni vascolari. È stato stimato che ogni incremento unitario di 1 mg/dL di fosforemia si associa a un aumento del rischio di mortalità del 5%, soprattutto quando la fosforemia aumenta oltre i 5.5 mg/dL. Zehnder et al. (33) hanno confrontato la *clearance* del fosforo in 16 pazienti trattati con *high-flux* emodialisi per una settimana e, nella

settimana successiva, con emodiafiltrazione *on-line*. I risultati suggeriscono che l'HDF aumenta la *clearance* del fosforo e le conclusioni un po' spinte degli Autori sono che l'HDF dovrebbe essere considerata un'opzione terapeutica aggiuntiva per i pazienti emodializzati con iperfosforemia non controllata da dieta e farmaci. Tuttavia, a causa della sua breve durata, questo studio non dà informazioni relative alla possibile differenza, nel lungo periodo, dei livelli di fosforemia predialitica dei due trattamenti.

Un suggerimento simile viene dallo studio di Lornoy W. et al. (34) che hanno studiato 22 pazienti emodializzati assegnati a *random* a una seduta di 4 ore di HDF *on-line* in post-diluizione o a una seduta corrispondente della stessa durata in HD *high-flux*. Il dialisato era prodotto a una velocità costante di 800 mL/min e 100 mL di questo era usato in HDF per la reinfusione. Un identico flusso ematico di 350 mL/min e la stessa composizione del dialisato erano usati nei due trattamenti. Un'aliquota (1 L/ora) di dialisato e ultrafiltrato erano raccolti per la determinazione del fosforo rimosso che risultava maggiore in HDF di 187 mg/seduta (pari al 19%) rispetto all'HD *high-flux*. Il vantaggio dell'HDF *on-line* nella rimozione del fosforo si perdeva per fosforemie predialitiche >7 mg/dL. Il 36% del fosforo era rimosso nella 1° ora e il *rebound* post-dialitico era sovrapponibile nei due trattamenti. Purtroppo i dati non sono completi in tutti i pazienti (i dati di fosforemia a fine dialisi e dopo un'ora dalla fine della dialisi sono disponibili solo per 13 su 22 pazienti); le sedute studiate sono state a volte *mid-week* e a volte dopo un intervallo lungo; mancano i dati corrispondenti di potassiemia e bicarbonatemia che notoriamente interferiscono con la ripartizione intra/extracellulare del fosfato; lo studio è in acuto e quindi poco si può dire degli effetti a lungo termine dell'HDF *on-line* sui livelli di fosforemia; manca infine un'analisi che tenga conto della fosforemia di inizio dialisi che influenza enormemente la rimozione dialitica del fosforo.

La possibilità di proporre una terapia convettiva per un migliore controllo della fosforemia è stata ulteriormente ridotta dai risultati riportati in un sottogruppo di pazienti arruolati nello studio CONTRAST (35); 493 pazienti arruolati nella prima fase di reclutamento dello studio e con almeno 6 mesi di *follow-up* (242 pazienti assegnati a HDF *on-line* in post e 251 pazienti assegnati a HD *low-flux*) sono stati investigati per saggiare l'ipotesi di un possibile miglior controllo della fosforemia in HDF *on-line*. I pazienti avevano una fosforemia media iniziale lievemente superiore nel gruppo HDF (5.18 vs 5.10 mg/dL, differenza media di 0.08 mg/dL) e presentavano una fosforemia a 6 mesi lievemente inferiore (4.87 vs 5.03, differenza media di -0.17 mg/dL con intervallo di confidenza che *attraversa lo*

zero -0.44/+0.11 mg/dL) e quindi non statisticamente significativa. Lo *slope* lineare della differenza tra i due gruppi, calcolato usando anche i dati a 3 mesi, non è significativo (B -0.24, IC -0.52/0.03, P 0.08) ma aggiustato per la terapia chelante (maggiormente usata nel gruppo HD) diventa significativo (B -0.36, 95% CI -0.65/-0.06, P 0.02). Questo permetterebbe di suggerire la possibilità di una maggiore efficacia dell'HDF *on-line* in post-diluizione nel controllo della fosforemia; tuttavia occorre notare che questo risultato, derivato da un'analisi secondaria, è stato pubblicato prima della conoscenza dei risultati primari dello studio (una prassi quanto meno anomala) ma soprattutto che la dimensione dell'effetto benefico è piuttosto piccola dal punto di vista biochimico (0.2 mg/dL) e quindi clinico e osservata su un *follow-up* breve di soli 6 mesi.

EFFETTO SULL'ANEMIA

L'anemia, insieme all'ipertensione arteriosa, rappresenta una causa importante di ipertrofia ventricolare sinistra del paziente uremico. Maduell F. et al. (36), in uno studio osservazionale retrospettivo su 37 pazienti, hanno valutato la differenza fra HDF a bassa efficienza (volume medio di reinfusione 4 L/seduta) effettuata con l'uso delle sacche di reinfusione e in cui l'entità della convezione era simile a quella dell'emodialisi *high-flux* e la successiva HDF *on-line* fatta per un anno negli stessi pazienti (volume medio di reinfusione 22 L/seduta). Il risultato è stato che l'HDF *on-line* ha consentito una migliore correzione dell'anemia con più basse dosi di eritropoietina. La ragione di questo risultato è stata inizialmente attribuita alla maggiore rimozione di piccole e medie molecole inibenti l'eritropoiesi. Successivamente, a ragione, si è dato maggior peso a una migliore qualità microbiologica del dialisato usato nel trattamento *on-line* (37, 38). Nello studio di Sitter (38), 30 pazienti in bicarbonato dialisi convenzionale con dialisato potenzialmente contaminato erano randomizzati allo stesso trattamento (15 pazienti) o al nuovo trattamento costituito dalla bicarbonato dialisi con dialisato ultrapuro (15 pazienti). Il dializzatore usato era in tutti i casi costituito da polisulfone HF. Dopo un anno di *follow-up*, il *target* di emoglobina era stato mantenuto tra 10 e 10.5 g/dL, mentre la dose di Epo era stata ridotta del 30% e si osservava un dimezzamento dei livelli di proteina C reattiva e di IL-6 solo nel gruppo trattato con bicarbonato dialisi e dialisato ultrapuro. Quindi una riduzione di processi infiammatori sistemici mediante l'uso di un dialisato ultrapuro può ridurre le dosi di eritropoietina richieste per mantenere i livelli di emoglobina indipendentemente da un trattamento *on-line*. In linea con questa conclusione e con un diverso approccio metodologico, Wizemann et al. (13)

eseguivano uno studio prospettico della durata di 24 mesi in 44 pazienti randomizzati a emodialisi *low-flux* o a HDF *on-line* ad alta efficienza. Un dialisato ultrapuro era usato in ambo i trattamenti. Non si osservavano differenze nei livelli di anemia o nelle dosi di eritropoietina nei due gruppi. Questo risultato supporta ulteriormente l'evidenza che l'infiammazione cronica e lo stress ossidativo abbiano un'elevata prevalenza nei pazienti con uremia terminale e che possano contribuire al peggioramento della crasi ematica.

CONCLUSIONI

Le terapie convettive possono rappresentare una buona opzione aggiuntiva di trattamento dei nostri pazienti uremici in terapia sostitutiva, ma l'evidenza prodotta fino a oggi è scarsa e inferiore alle attese, soprattutto se pesiamo i dati della letteratura con i criteri dell'EBM.

L'uso del dialisato ultrapuro deve essere una condizione necessaria se si fa una terapia convettiva o se si usa una membrana *high-flux*, ma dovrebbe essere preferito all'uso del dialisato commerciale in tutti i trattamenti extracorporei, per ridurre l'entità dello stato infiammatorio cronico e le sue pericolose conseguenze.

I potenziali benefici delle terapie convettive devono essere testati in *trial* clinici controllati prima che possano essere derivate raccomandazioni per la pratica clinica. Per questo, l'uso delle terapie convettive solo per motivi di *tariffa* non è giustificato in assenza di chiari risultati clinici.

Il frazionamento delle terapie convettive in vari sottotipi (pre e post-reinfusione oltre alle varianti minori e di nicchia) insieme all'uso di un livello diverso di convezione nei vari centri non aiuterà verosimilmente a fare luce sul loro effettivo ruolo clinico.

La via degli studi multicentrici resta l'unica utile per il possibile riconoscimento scientifico del loro possibile e futuro ruolo clinico e la lettura attenta e critica di questo articolo spero che possa aver offerto spunti di riflessione per andare in questa direzione.

RIASSUNTO

Le terapie convettive possono rappresentare una buona opzione aggiuntiva di trattamento dei nostri pazienti uremici in terapia sostitutiva, ma l'evidenza prodotta a loro favore fino a oggi è scarsa e inferiore alle attese, soprattutto se pesiamo i dati della letteratura con i criteri dell'EBM. In questo lavoro viene fatto un approfondimento sui risultati dei principali studi sull'argomento, raggruppati in base all'outcome principale: la stabilità cardiovascolare intradialitica, la beta2 microglobulina, la mortalità, il metabolismo calcio-fosforo e il possibile effetto sull'anemia.

In generale, i potenziali benefici delle terapie convettive devono essere testati in trial clinici controllati prima che possano essere derivate raccomandazioni per la pratica clinica. Per questo, l'uso delle terapie convettive solo per motivi di tariffa non è giustificato in assenza di chiari risultati clinici. Il frazionamento delle terapie convettive in vari sottotipi insieme all'uso di un livello diverso di convezione nei vari centri renderà verosimilmente più difficoltoso l'iter utile per la loro diffusione.

Il lavoro conclude con poche certezze e con l'augurio di studi clinici controllati sulle terapie convettive, gli unici che possono permettere di sapere qualcosa di più sul loro ruolo nell'ambito della terapia sostitutiva dell'uremia.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Eng J Med* 1999; 341: 1725-30.
2. Quellhorst EA, Schuenemann B, Mietzsch G. Long-term hemofiltration in "poor risk" patients. *ASAIO Trans* 1987; 33: 758-64.
3. Andrulli S, Colzani S, Mascia F, et al. The role of blood volume reduction in the genesis of intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1244-54.
4. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, et al. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1212-20.
5. Lin CL, Huang CC, Chang CT, et al. Clinical improvement by increased frequency of on-line hemodiafiltration. *Ren Fail* 2001; 23: 193-206.

6. Maggiore Q. Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Organs* 1982; 28: 523-37.
7. Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A, et al. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 280-90.
8. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, et al. Reduction of hypotensive side effects during on-line hemodiafiltration and low-temperature hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1616-22.
9. Karamperis N, Sloth E, Jensen JD. Predilution hemodiafiltration dispays no hemodynamic advantage over low-flux hemodialysis under matched conditions. *Kidney Int* 2005; 67: 1601-8.
10. Krivitski NM. Novel method to measure access flow during hemodialysis by ultrasound velocity dilution technique. *ASAIO J* 1995; 41: 741-5.
11. Vaslaki L, Major L, Berta K, et al. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif* 2006; 24: 163-73.
12. Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SG, et al. Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1155-63.
13. Wizemann V, Lotz C, Techert F, et al. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis: a prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 43-8.
14. Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. On line predilution hemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis: a multicenter prospective study in 23 patients. *Blood Purif* 1997; 15: 169-81.
15. Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. Predilution haemofiltration – the Second Sardinian Multicentre Study: comparison between haemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in a long-term cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1207-13.
16. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1798-807.
17. Gejyo F, Odani S, Yamada T, et al. B2-microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30: 385-90.
18. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 546-55.
19. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, et al. Effect of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 1996; 50: 1293-302.
20. Zingraff J, Man NK, Jehenne G, et al. B2-microglobulin: interaction of blood with different hemodialysis membranes. *J Nephrol* 1989; 2: 101-5.
21. Lin CL, Yang CW, Ciang CC, et al. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2006; 19: 301-7.
22. Penne EL, Van der Weerd NC, Blankestijn PJ, et al. Role of residual kidney function and convective volume on change in beta2-microglobulin levels in hemodiafiltration patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 80-6.
23. Ward RA, Schsmidt B, Hillebrand GF. A comparison of on-line haemodiafiltration and high-flux haemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2344-50.
24. Santoro A, Mancini E, Bolzani R, et al. The effect of on-line high-flux hemofiltration versus low-flux hemodialysis on mortality in chronic kidney failure: a small randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 507-18.
25. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 2002; 347: 2010-9.
26. Cheung AK, Levin NW, Greene T, et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3251-63.
27. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 645-54.
28. Penne EL, Blankstijn PJ, Bots ML, et al. Effect of increased convective clearance by on-line hemodiafiltration on all cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients - the Dutch CONvective TRANsport Study (CONTRAST): rationale and design of a randomized controlled trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 6: 8.
29. Grooteman M, Van den Dorpel R, Bots M, et al. Online hemodiafiltration versus low-flux hemodialysis: effects on all-cause mortality and cardiovascular events in a randomized controlled trial. The convective transport study (CONTRAST). *NDT Plus* 2011; 4 (suppl 2). doi: 10.1093/ndtplus/4.s2.1.
30. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Desmeules S, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087-93.
31. Ok E, Asci G, Sevinc Ok E, et al. Comparison of postdilution on-line hemodiafiltration and hemodialysis (Turkish HDF Study). *NDT Plus* 2011; 4 (suppl 2). doi: 10.1093/ndtplus/4.s2.1.
32. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-18.
33. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration: a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 52: 152-9.
34. Lornoy W, De Meester J, Becaus I, et al. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006; 16: 47-53.
35. Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 77-87.
36. Maduell F, del Pozo C, Garcia H, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1202-7.
37. Hsu PY, Lin CL, Yu CC, et al. Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients - a prospective cross-over study. *J Nephrol* 2004; 17: 693-700.
38. Sitter T, Bergner A, Schiffel H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1207-11.